Über multiple primäre Carcinome

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

unter dem Präsidium

von

Dr. Paul von Baumgarten

o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie

Vorstand des pathologischen Instituts in Tübingen

der medizinischen Fakultät in Tübingen

vorgelegt von

Gustav Müller

approb. Arzt aus Reutlingen.

ACAD.
UGD.BAT.
BIBL.

Tübingen 1902

Verlag von Franz Pietzcker.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Falkulät

zu Tübingen.

Referent: **Prof. Dr. v. Baumgarten.**

Druck von Wilh. Langguth, Esslingen a. N.

Meinem verehrten Onkel

Dr. med. Eberhard Müller

Oberamtsarzt in Calw

in Dankbarkeit gewidmet.

Die Gesichtspunkte, von denen aus man mehrere an dem gleichen Organismus zur Beobachtung kommende Geschwulstknoten — seien es nun gutartige oder maligne Neubildungen — betrachtete, waren im Lauf der Zeiten verschiedene. Man hielt zuerst jeden der verschiedenen Tumoren für ein autochthones Gebilde, das unabhängig von den anderen ähnlichen Geschwülsten entstanden war und nahm als Ursache für die mehr oder weniger gleichzeitige Entstehung derselben eine allgemeine Disposition zur Geschwulstbildung an. Und in der That hat diese Annahme, wenn auch nicht im Sinne einer „Geschwulstdyskrasie" der Humoralpathologen, sondern nach der Cohnheim'schen Auffassung einer gemeinsamen embryonalen Grundlage infolge überschüssiger Keimbildung, eine gewisse Berechtigung bei manchen gutartigen Neubildungen wie z. B. den Lipomen, bei denen das multiple Auftreten sehr gewöhnlich ist, während eine Metastasenbildung im Sinne der Metastasirung maligner Neubildungen noch nicht beobachtet ist. Ganz anders verhält sich dies bei malignen Tumoren, bei denen die Entstehung von Tochtergeschwülsten, die Aussaat in entferntere Gebiete des Organismus einen wesentlichen Bestandteil des Verlaufs bildet.

Es ist ein Verdienst Virchow's, auf den Zusammenhang zwischen primären und secundären Geschwulstknoten hingewiesen zu haben. Er erkannte aus der Vergleichung der Zellformen und der Anordnung derselben, dass die zahlreichen Tochtergeschwülste direkte Abkömmlinge einer als primär anzusehenden Muttergeschwulst sind, Colonien von Geschwulstmaterial, das sich am Ort seiner Niederlassung in gleichem Sinne wie der primäre Tumor entwickelt; zugleich wies er auf die Wege hin, auf denen der Transport des Tumormaterials verläuft. Er unterschied ferner zwischen Organen, in denen gewöhnlich die primären Carcinome, um die es sich hier

hauptsächlich handelt, sich entwickeln und solchen, die zum Sitz der Metastasen zu werden pflegen. Dabei spricht er den Satz aus: „. . . . Man kann fast so weit gehen, zu sagen, dass fast alle diejenigen Organe, welche eine grosse Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigen, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer zeigen und umgekehrt. Die häufigsten Metastasen finden sich in den Lungen, der Leber, den Nieren, den serösen Häuten, und gerade diese Theile werden ungemein selten von Primärgeschwülsten befallen. Die äussere Haut und die Schleimhäute, das Auge, die Nase, die Sexualdrüsen, sind der gewöhnlichste Sitz der Primärgeschwülste und der durch direkte Contagion der Nachbarteile entstehenden Tochterknoten, aber sehr selten der Sitz von Metastasen. Die Lymphdrüsen, das Gehirn, die Muskeln und die Knochen stehen in der Mitte zwischen beiden Gruppen, indem die Lymphdrüsen ganz überwiegend zu secundären, die Knochen erheblich zu primären Geschwulstbildungen neigen, jene aber auch primäre, diese sehr oft secundäre Eruptionen darbieten."

Dies sind sehr wichtige Gesichtspunkte für die Beurteilung mehrerer örtlich von einander getrennter Geschwulstbildungen. Ausserdem machte Virchow die Erfahrung, dass oft die Metastasen dadurch überraschen, dass sie wesentlich grösser sind, als die Primärgeschwulst, so dass man oft Mühe hat, den Primärtumor zu finden, wenn man sich veranlasst sieht, eine Anzahl von Tumoren nicht als primär, sondern als Metastasen zu betrachten.

Nach den Untersuchungen Virchow's über die Metastasirung war man natürlich geneigt, jeden Tumor, den man neben einem als primär aufzufassenden Carcinom entdeckte, als Metastase dieses anzusprechen, besonders nachdem die Beobachtung des retrograden Transports von Geschwulstpartikeln fast jede Art von Metastasirung, auch gegen die gewöhnliche Richtung des Metastasentransports, möglich und wahrscheinlich erscheinen liess.

Hierzu kamen noch die Beobachtungen Hansemanns, welcher durch vergleichende histologische Untersuchungen der

Structur und der Zellformen von primärer Neubildung und ihrer Metastasen fand, dass durchaus nicht immer zwischen Primärtumor und Metastase eine völlige histologische Uebereinstimmung bestehen muss. Die Tumorzellen verändern in den Metastasen oft ihren Charakter, allerdings nicht willkürlich, sondern in einer ganz bestimmten Richtung, indem der spezifische Zellcharakter, den sie im Muttertumor darbieten, verloren geht und einer mehr unbestimmten Form des Carcinoma simplex zustrebt. Hansemann bezeichnet diese Veränderung, die sich am deutlichsten bei ausgesprochenen Plattenepithel- oder Drüsenkrebsen zu dokumentiren pflegt, als „Anaplasie".

Doch bald wurden wieder Fälle bekannt, wo die histologische Untersuchung ergab, dass es sich wirklich um verschiedene, unabhängig von einander entstandene Carcinome handelte, ganz abgesehen von den Fällen, wo neben Carcinom noch ein Sarcom oder andere maligne Tumoren bestanden, die natürlich mit dem Carcinom in keinerlei ätiologischem Zusammenhang standen.

Es erhebt sich nun die Frage: In welchen Fällen kann man die Diagnose multipler primärer Carcinome stellen? wie unterscheidet man im einzelnen Fall, ob man Metastasen eines primären Carcinoms oder multiple selbständige Tumoren vor sich hat? Schon die angeführten Beobachtungen Virchow's können einen gewissen Hinweis in dieser Frage geben; man wird Tumoren, welche in Organen vorkommen, die erfahrungsgemäss selten den Sitz von Metastasen bilden, mit grosser Wahrscheinlichkeit als primäre bezeichnen können, auch wenn sich sonst Metastasen eines anderen primären Carcinoms finden. Andererseits wird man sehr vorsichtig sein, Tumoren in solchen Organen, die gewöhnlich Metastasen beherbergen, als multipel primäre aufzufassen, auch wenn die histologische Structur gewisse Abweichungen bieten sollte. Man muss in diesem letzteren Falle die oben angeführten Beobachtungen Hansemanns in Betracht ziehen, nach denen manchmal die Unterschiede zwischen Primärtumor und Metastase ziemlich weitgehende sind. Es ergiebt sich also, dass einzig eine genaue

histologische Untersuchung und Vergleichung im einzelnen Falle Ausschlag gebend sein kann.

Billroth u. a. haben für die microscopische Untersuchung drei Grundforderungen aufgestellt, deren Erfüllung die Diagnose multipler primärer Carcinome gestattet.

Die erste verlangt verschiedene anatomische Struktur. Diese Bedingung lässt sich erfüllen bei Carcinomen, die auf verschiedenartigen Epithelflächen entstehen; dann ist jedenfalls die Form und Grösse der Zellen eine verschiedene und für die Diagnose ausschlaggebende. Ferner gehört dazu die verschiedenartige Anordnung der Zellen, das verschiedene Verhalten von Stroma und Epithel, was auch ohne genauen Vergleich der Zellenverhältnisse allein durch den Vergleich der Struktur einen Schluss auf den verschiedenartigen Ursprung erlaubt, auch wenn es sich um die gleiche Zellform zweier örtlich getrennter gleichartiger Epithelien handelt.

Die zweite Bedingung verlangt, dass das Carcinom vom Epithel des Mutterbodens abzuleiten sei, man muss also Uebergänge vom normalen Epithel zu dem carcinomatös Entarteten nachweisen können. Die Metastase sitzt, rings von normalem oder sekundäre entzündliche Reaktion zeigendem Gewebe gewissermassen als Fremdkörper eingeschlossen, der Primärtumor ist ein Produkt des dem befallenen Organ eigentümlichen Epithels und demgemäss aus den gleichen Elementen, mit den gleichen Struktureigentümlichkeiten aufgebaut. An der Hand dieser zweiten Forderung muss es auch gelingen, bei multiplen Carcinomen in demselben System den Charakter des Primärtumors als solchen zu erkennen; man wird einen carcinomatösen Knoten als primär bezeichnen können, wenn derselbe nicht, das umgebende Gewebe verdrängend, unter dem Epithelbelag, sondern, das Gewebe ersetzend und aus demselben hervorwuchernd, in der Epithelfläche sich gebildet hat.

Eine dritte Bedingung ist die, dass jedes der primären Carcinome für sich selbständig Metastasen macht. Diese Bedingung ist nicht so wichtig, wie die beiden genannten, sie wird auch in vielen Fällen nicht erfüllt, ohne dadurch etwas

an der Sicherheit der Diagnose zu ändern, falls den beiden ersten Bedingungen entsprochen wird. Man wird diesen Punkt um so eher ausser Acht lassen können, wenn man bedenkt, dass die multiplen primären Carcinome höchst selten sich gleichzeitig entwickeln, ja dass in manchen Fällen das zweite Primärcarcinom einen fast zufälligen Sektionsbefund bildet, nachdem das erste, das lange Zeit das Symptomenbild der Carcinomerkrankung beherrschte, zum letalen Ausgang geführt hat.

Auf Grund dieser drei Bedingungen mag es wohl in den meisten Fällen gelingen, zu entscheiden, ob man Metastasen eines primären Tumors oder multiple Primärcarcinome vor sich hat; es sind jedoch, wie sich zeigen wird, immer noch Fälle vorhanden, wo trotz sorgfältiger Untersuchung eine sichere Entscheidung sich nicht treffen lässt.

Die Fälle von multiplen Carcinomen, welche bisher beobachtet worden sind, kann man in drei Gruppen einteilen, wie sie zuerst Schimmelbusch aufgestellt hat.

Die erste Gruppe umfasst die Fälle, wo multiple Carcinome in demselben System vorkommen. Solche Fälle sind zahlreich beschrieben worden, speziell sind es multiple Carcinome der äusseren Haut, und bei diesen ist es auch ziemlich leicht zu verstehen, dass mehr oder weniger gleichzeitig, jedenfalls ohne dass an Metastasirung auf dem Lymphwege zu denken wäre, mehrere Carcinomknoten sich bilden auf einer Grundlage, die überall gleichermassen zur atypischen Epithelwucherung disponiert ist. Es handelt sich ja meist nicht um gesunde Haut, sondern in der Mehrzahl der Fälle entwickeln sich die Carcinome im Anschluss an eine chronische Dermatitis, die durch langdauernde chemische oder physikalische Reize z. B. die schädigende Wirkung von Teer- und Paraffindämpfen, Russ und ähnliche veranlasst wird. Hieher gehören auch die aus Lupus sich entwickelnden Carcinome, wo ja auch der chronisch destruierende Prozess ein weites Gebiet zur atypischen Epithelwucherung disponiert. Ausserdem ist so wie so schon beim Lupus ein Vordringen von Epithelzapfen in die Tiefe

gegeben, und wenn man mit verschiedenen Autoren die Bildung eines Lupuscarcinoms auf eine Abschnürung oder Degeneration dieser Zapfen zurückführt, so ist ein selbstständig multiples Auftreten solcher Carcinome fast wahrscheinlicher, als die Annahme des Ausgangs von einem Punkte aus. Unter den gleichen Bedingungen steht die Carcinomentwicklung auf dem Boden seborrhoischer Ulcerationen, ebenso bei den Fällen, wo nach Xeroderma pigmentosum Hautcarcinome entstehen. In gleicher Weise kann die Bildung multipler Carcinome begründet sein im Bestehen von Papillomen, die ja auch gewöhnlich in Mehrzahl vorhanden sind.

Allen den bisher angeführten Fällen ist das gemeinsam, dass mehrere Carcinome entstehen auf einem schon vorher krankhaft veränderten Boden, dessen Elemente bald da bald dort in atypische Wucherung übergehen. Wenn also diese Carcinome auch multipel sind, so sind sie doch entstanden auf einer gemeinsamen Grundlage, mag man nun diese als direkte Ursache der malignen Wucherung oder nur als gemeinschaftliche örtliche Disposition hiezu auffassen. Es ist also hier meines Erachtens nur berechtigt in einem weiteren Sinne von primären multiplen Carcinomen zu sprechen, besser könnte man sie als multiple isolirte Carcinome auf gemeinsamer Basis bezeichnen. Besondere Beispiele für diese Fälle, die ja ziemlich zahlreich sind, will ich nicht weiter anführen.

Auch die Beobachtung gehört wohl hierher, welche Hansemann erwähnt, dass bei einem Raucher ein Lippencarcinom an einem Mundwinkel entsteht und, nachdem die Pfeife im anderen Mundwinkel getragen wurde, sich dort auch Cancroid entwickelte; der durch den Reiz des Pfeifenrauchens veränderte Boden bildet die gemeinschaftliche Grundlage der getrennt auftretenden Tumoren.

Nach Schimmelbusch und Bucher spielt bei den multiplen Carcinomen in demselben System, ausser der Haut auch in den Luftwegen und dem Digestionstractus die Uebertragung auf dem Wege der Implantation eine wichtige Rolle. Losgelöste Geschwulstpartikel sollen an andern Stellen der

gleichen oder einer anderen Epithelfläche eingepflanzt werden und sich weiter entwickeln, so kann z. B. von einem Larynxcarcinom aus durch Aspiration oder Verschlucken ein Carcinom im Darm oder in den Luftwegen entstehen, auf der äussern Haut können sogenannte Abklatschcarcinome entstehen durch Berührung einer Epithelfläche mit der andern, es handelt sich also hier nicht um primär multiple Carcinome, sondern um eine Metastasierung unter Umgehung des Lymphweges.

Im Anschluss hieran möchte ich auch 2 Fälle betrachten, die Winiwarter als multiple primäre Carcinome bezeichnet. Im einen Fall handelt es sich um ein Carcinom der Unterlippe. $3^1/_4$ Jahre nach der Entfernung desselben zeigte sich, ohne dass ein lokales Recidiv aufgetreten wäre, ein Carcinom auf der Glabella. Der andere Fall betrifft ein Carcinom der rechten Zungenhälfte, das durch Exstirpation der betroffenen Partie entfernt wurde. Dreizehn Jahre später entwickelte sich ein Carcinom in der Schleimhaut der linken Seite der Mundhöhle. Die Möglichkeit einer Metastase von dem früheren Tumor her, so ungewöhnlich sie auch wäre, liesse sich nicht völlig zurückweisen, da besonders auf dem Blutwege eine Verschleppung oft dem blinden Zufall unterworfen ist; doch hat die Auffassung des späteren Tumors als selbstständige Bildung grössere Wahrscheinlickeit.

Die zweite Gruppe multipler Carcinome, die Schimmelbusch aufstellt, sind die Carcinome in symmetrischen Organen. Man kann diese Fälle auch als eine Unterabteilung der bisher beschriebenen betrachten; auch hier handelt es sich um eine Grundlage, die der Carcinomentwicklung die gleichen Chancen bietet; symmetrische Organe stehen wenigstens im Allgemeinen unter denselben Entwicklungs-, Ernährungs- und Funktionsverhältnissen, es fehlt jedoch hier die Möglichkeit der Contactübertragung, auch sind ja erfahrungsgemäss andere Erkrankungen der symmetrischen Organe nicht immer doppelseitig. So erklärt es sich auch, dass gleichzeitige Carcinomerkrankungen symmetrischer Organe wesentlich seltener beobachtet werden, als solche der ersten Gruppe. Nehrkorn

giebt eine doppelseitige Erkrankung bei malignen Mammatumoren in 5% der Fälle an, bei Ovarialtumoren in 30%, doch sind Sarkan und Carcinom nicht getrennt. Ich möchte jedoch einzelne Fälle hier nicht aufzählen, sondern nur einen mir besonders interessant erscheinenden Fall hier anführen, den Bucher berichtet und als Fall von primären multiplen Carcinomen bezeichnet. Es war hier ein Carcinom der linken Mamma aufgetreten, 6 Jahre, nachdem die rechte Mamma wegen Carcinoms exstirpirt worden war und kein Narben- oder regionäres Recidiv sich zeigte. Obgleich nun ein Carcinom, wenn es 3—4 Jahre nach der Exstirpation nicht recidivirt hat, im Allgemeinen als eliminirt gilt, hier also von 2 primären Carcinomen in symmetrischen Organen wohl gesprochen werden könnte, so möchte ich doch diesen Fall nicht als multiple Primärcarcinome bezeichnen und zwar aus folgenden Gründen: Es sind Fälle bekannt, dass z. B. die gewöhnlichen Eitererreger Jahrzehnte lang latent blieben und dann plötzlich, unvermutet, im Besitz ihrer vollen Activität in Erscheinung traten. Wenn man nun das in Betracht zieht, so mag es nicht auffallend erscheinen, dass die doch viel weniger rasch wachsenden Carcinomkeime ebenso lange latent bleiben und sich lebensfähig erhalten können, dass also auch nach sehr langer Zeit ein Recidiv oder Metastase eines früher exstirpirten Carcinoms sich entwickeln kann.

Eine dritte Gruppe bilden nach Schimmelbusch diejenigen multiplen Carcinome, die in verschiedenartigen, topographisch und functionell sich fernstehenden Organen auftreten. Bei diesen sollte es nach den früher genannten Erfahrungen Virchows eigentlich nicht schwer erscheinen, multiple Primärcarcinome auch ohne genauere Untersuchung als solche zu erkennen, wenn man sich im einzelnen Fall vor Augen hält, ob das Organ, in dem sich der fragliche zweite Tumor findet, ein solches ist, das zur Bildung primärer Carcinome neigt, oder nicht. Doch ist eben Virchows Satz nur der Ausdruck einer allgemeinen Erfahrung, nicht begründet auf einer inneren Ursache, auf irgend einer Prädisposition be-

stimmter Organe, und in der That zeigen in neuerer Zeit veröffentlichte Fälle, dass auch z. B. im Magen und andern, vorwiegend primär erkrankenden Organen, Metastasen anderweitiger primärer Carcinome vorkommen, so dass also im einzelnen Falle nur eine genaue histologische Untersuchung auf Grund der genannten Bestimmungen Billroths über die Frage, ob Metastase oder Primärtumor, entscheiden kann.

Ich möchte in Kurzem die Fälle von multiplen primären Carcinomen in diesem engeren Sinne, die ich in der Litteratur finden konnte, anführen, um dann zwei weitere, die im pathologischen Institut zu Tübingen zur Autopsie kamen, anzuschliessen.

Volkmann beschreibt einen Fall von Cylinderzellenkrebs des Rectums und Plattenepithelkrebs der Haut der Nates in der Nähe des Anus. Die beiden Carcinome liegen 7 Jahre auseinander, der Hautkrebs wurde erst lange Zeit nach der Exstirpation des Rectumcarcinoms beobachtet.

Schimmelbusch berichtet über 2 Hornkrebse der Wangenhaut, mit denen gleichzeitig ein Drüsenkrebs des Augenlids bestand.

Bei diesen beiden Fällen dürfte ein Zweifel in der Originalität der beiden Primärcarcinome nicht wohl aufkommen.

Bucher beschreibt ausser dem schon angeführten Fall zwei weitere Fälle. Im einen Fall bestand neben einem Carcinoma coli descendentis, das er als „Carcinoma adenomatosum microcysticum“ oder als „gallertigen Scirrhus“ bezeichnet ein Magencarcinom jüngeren Datums, als „Carcinoma adenomatosum simplex mit Uebergang zu medullare und Carcinoma adenomatosum gelatinosum“ bezeichnet. Bucher fasst beide Carcinome als primäre auf. Der andere Fall betrifft ein Carcinoma œsophagi duplex mit Metastasen im Magen; hier erklärt Bucher, eine sichere Entscheidung sei nicht zu treffen.

Kaufmann giebt zwei Fälle an. Der erste ist neben einem Talgdrüsenkrebs des oberen Augenlids ein Cylinderepithelkrebs am Rectum, die gleichzeitig bestanden. Den zweiten Fall beschreibt er als Carcinome der Mamma und des

Ovariums, jedoch wurde in diesem Fall keine Section, also auch keine histologische Untersuchung vorgenommen, so dass er nicht ohne Vorbehalt aufgenommen werden kann.

Beck berichtet über einen Fall von Plattenepithelkrebs der Cervix uteri und gleichzeitigem Cylinderepithelkrebs des Colon an der Flexura coli sinistra.

Israel veröffentlicht zwei Fälle. 1. Cancroid der Zunge und stenosirendes, ulceröses Cylinderzellencarcinom im Jejunum, die gleichzeitig bestanden, aber erst bei der Section erkannt wurden. 2. Carcinom der Gallenblase, ulcerirender Scirrhus mit Cylinderzellen, Cancroid des Pancreas. Metastasen der retroperitonealen Lymphdrüsen im Charakter des älteren Gallenblasencarcinoms.

Michelsohn beschreibt ein Cancroid am Nasenwinkel, das neben einem Drüsenkrebs der Mamma bestand.

Fälle von Winiwarter.

1. Doppelseitiges Carcinom der Mamma und Carcinom des Jejunum, jedoch ohne histologische Untersuchung. Trotzdem erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass zwischen den Mammacarcinomen und dem Darmcarcinom ein Zusammenhang bestand.

2. Carcinom der Nase, Exstirpation desselben und Entfernung zweier Recidive im Verlauf eines Jahres. Bei der Section zwei Jahre später fand sich ein protuberirendes Carcinom an der grossen Curvatur des Magens.

3. Carcinom der rechten Ohrmuschel. Carcinom des Magens wurde klinisch aufs bestimmteste diagnosticirt, jedoch nicht durch Autopsie nachgewiesen, so dass über den Charakter dieses zweiten Carcinoms nichts Genaueres gesagt werden konnte, obgleich unbedenklich angenommen werden kann, dass es sich um ein selbstständiges Carcinom handelte.

Fall von Bard.

Primärcarcinom am Collum uteri, histologisch ein Plattenepithelkrebs, „épithélioma corné“. Ausserdem ein Cylinderepithelkrebs des Pancreaskopfs.

Cordes beschreibt einen Fall, in dem er die Diagnose stellt: Adenocarcinoma cylindrocellulare ventriculi mit Metastasen im Magen, Peritoneum, den retroperitonealen Lymphdrüsen, der linken Niere und dem Körper des zwölften Brustwirbels. Neben diesem hatte sich Cancroid des rechten Fusses, aus Plattenepithel bestehend, mit Metastase in einer rechten Inguinaldrüse entwickelt.

Hansemann, unter dessen Leitung dieser Fall bearbeitet wurde, fügt noch ein Adenocarcinom des Magens gleichzeitig mit einem Cancroid der Portio hinzu.

Ravel referirt in einer Dissertation über folgende Fälle:

1. (Nach Chiari). Carcinoma vulvae ausgehend von der Haut. Carcinoma coli descendentis ausgehend von den Lieberkühnschen Drüsen.

2. (Nach Hanot). Carcinom des Uterus. Carcinom der Leber. Hier wird nur berichtet, dass die beiden Tumoren „étaient constitués sur un type différent."

3. (Nach Kretz). Endotheliom der Dura mater, ulcerirtes Carcinom des Oesophagus, mit Metastasen beider im Femur.

4. (Nach Lannois und Courmont). Plattenepithelkrebs des Oesophagus (typisches Hautcancroid). Cylinderepithelkrebs der Vaterschen Papille und ihrer Umgebung, ohne Metastasen.

5. (Nach Netter). Pflasterepithelcarcinom des Oesophagus; Cylinderepithelkrebs im Dickdarm.

Tixier berichtet über einen Fall, wo neben Plattenepithelkrebs des Laryux ein Schilddrüsencarcinom bestand, das er als „Cancer myxémateux" bezeichnet.

Lichtenstein beschreibt einen Fall von primärem Mammacarcinom mit Cancer en cuirasse. Als zweites primäres Carcinom betrachtet er ein Ovarialcarcinom, das aufs Beckenbindegewebe und Rectum überging, dabei bezeichnet er dieses stark aktive Verhalten des Ovarialkrebses als Hauptgrund zu der Annahme, dass es sich hier um einen primären, selbständigen Tumor handle.

Lamparter beschreibt folgenden Fall aus dem pathologischen Institut zu Tübingen, bei dem die histologische Untersuchung die Diagnose ergab: Cystoadenocarcinom der beiden Ovarien mit multiplen Cysten, die mit Becherzellenbelag austapeziert sind. Cylinderzellencarcinom des Magens ohne Neigung zu Colloidcystenbildung und ohne Becherzellen.

Es handelte sich hier um ein 17jähriges Mädchen, bei dem die Erscheinungen von Seiten der Ovarialcarcinome praevalirten. Das Magencarcinom war ein Ulcus loco typico mit markig infiltrirtem Grund und Rändern. Es war nun mehr Wahrscheinlichkeit vorhanden, das Magencarcinom als secundär zu betrachten, zumal solche fast ausschliesslich nach dem dreissigsten Lebensjahr auftreten, während das frühe Auftreten cystös degenerirender Ovarialcarcinome weniger selten ist. Da aber im Magencarcinom sich weder Becherzellen, noch Cystenbildungen fanden, also eine verschiedenartige histologische Structur bestand, ist Lamparter geneigt, die beiden Carcinome als primär aufzufassen.

Nehrkorn, welcher das Vorkommen primärer multipler maligner Tumoren sehr eingehend erörtert, führt u. a. einen Fall von Zottenkrebs der Blase kombiniert mit Cancroid am Anus an, ferner einen Fall von Zusammentreffen eines Mammacarcinoms mit malignem Adenom des Uterus. Dieser Fall hat grosse Aehnlichkeit mit einem weiteren, der im hiesigen pathologischen Institut zur Beobachtung gelangte, während ich sonst in der Litteratur eine Combination von Carcinom der Mamma und des Uterus nicht finden konnte. Es sei mir gestattet diesen Fall ausführlicher zu beschreiben.

Auszug aus der Krankengeschichte der Poliklinik Tübingen. Barbara G., 51 J. alt, kam im April 1900 in Behandlung der Poliklinik wegen Herzneurose und sonstiger nervöser Beschwerden, die als klimakterische aufzufassen waren. Die Menses waren bis vor wenigen Monaten regelmässig gewesen, das letztemal mit starkem Blutverlust verbunden, ohne jedoch zu einer gynäkologischen Untersuchung oder Eingriff Veran-

lassung zu geben. Bei der ersten Untersuchung fand sich in der linken Mamma ein hühnereigrosser derber Knoten, mehrere kleine Knötchen in der linken Achselhöhle, Metastasen des Mammacarcinoms. Der Tumor in der Mamma bestand etwa ein Jahr, ohne wesentliche Beschwerden zu machen. Nach Besserung der nervösen Störungen wurde Pat. der chirurgischen Klinik zugesandt behufs operativer Entfernung des Mammatumors und der Metastasen. Die Operation wurde jedoch unmöglich durch hochgradige Steigerung der Herzschwäche, die in einem schweren Ohnmachtsanfall kurz vor der beabsichtigten Operation gipfelte.

Im Juli 1900 wird auch an der rechten Mamma ein hühnereigrosser Carcinomknoten constatirt; im Dezember unter fortschreitender Anämie und Cachexie, Schmerzen in der linken Mamma.

Bei der Neuaufnahme im Dezember 1900 links ein kleines pleuritisches Exsudat. Das Carcinom der linken Mamma bedeutend vergrössert, mehrere kleinapfelgrosse und zahlreiche kleinere Knoten sind zu fühlen, ausserdem mehrere wallnussgrosse Tumoren in der rechten Mamma, Schwellung der Axillar- und Cubitaldrüsen links und rechts.

Mitte April 1901 ist die ganze linke Mamma vom Carcinom durchwachsen, an einzelnen Stellen fühlt sich der Tumor beinahe steinhart an.

Mai und Juni 1901 treten die Herzbangigkeiten immer mehr in den Hintergrund gegen die Erscheinungen, welche die Tumoren machen, besonders die unerträglich werdenden Schmerzen. Allmähliche Steigerung der Atmungsfrequenz. Eine unregelmässig begrenzte Dämpfung über den unteren Teilen der linken Lunge, abgeschwächtes Atmen und weiche Reibegeräusche über diesem Bezirk lassen auf pleurale Metastasen schliessen. Im Abdomen nichts Abnormes nachzuweisen.

3. Juli 1901. Rascher Exitus ohne vorangegangene weitere Veränderungen des Krankheitsbildes.

Sectionsprotokoll (Obducent Privatdocent Dr. Dietrich).

Die linke Mamma ist in einen über 2 Faust grossen derben Tumor verwandelt, sie ist vollständig eingenommen

von derben weissen Geschwulstmassen, welche beim Darüberstreichen mit dem Messer knirschen und kaum etwas Saft abstreichen lassen. Diese Tumormassen durchsetzen auch einen grossen Teil des Musculus pectoralis und ziehen in derben Strängen nach der Achselhöhle, wo sämtliche Drüsen in eine Masse narbigen Tumorgewebes verwandelt sind. In der Axillarlinie etwa sind die Tumormassen auch mit der Vorderwand des Thorax bezw. den Rippen fest verwachsen. Von den Supraclaviculardrüsen sind nur einige wenige ergriffen, die Halslymphdrüsen nicht vergrössert.

In der linken Pleurahöhle klare seröse Flüssigkeit mit wenig flockigen Gerinnseln, über 1500 ccm. In der rechten Pleurahöhle etwas weniger Flüssigkeit von etwas hellerer gelber Farbe. Die Lungen sind frei von Verwachsungen und ziehen sich gut zurück.

Im Mediastinum anticum finden sich zahlreiche, derbe Geschwulstknötchen, auf der Hinterseite des parietalen Blatts des Pericards treten einige flache Metastasen durch.

Die Pleura beider Lungen ist übersät von unregelmässigen flachen Knötchen, die eine grauweisse Farbe und ausserordentlich derbe Consistenz darbieten. Besonders reichlich sind diese Knötchen in den Interlobularspalten. Auf dem Durchschnitt erscheint die Lunge anthrakotisch, überall lufthaltig, durchsetzt von hanfkorn- bis erbsengrossen Knötchen.

Die Pleura costalis ist ebenfalls bedeckt mit zahllosen derben, flachen Knötchen von Hanfkorn- bis Linsengrösse, besonders ziehen dieselben entlang den Rippen entsprechend den Intercostalgefässen bis hinten zur Wirbelsäule. Die Pleura diaphragmatica ist in noch reichlicherem Masse von Knötchen besetzt, welche zum Teil confluirt sind und ausgedehnte unregelmässige Plaques bilden. Die Pleura mediastinalis enthält nicht weniger zahlreiche Metastasen, welche dieselbe teilweise vollständig durchsetzen und so auch, wie erwähnt, durch den Herzbeutel als flache Vorwölbung durchtreten.

Der linke Nervus vagus läuft kurz oberhalb des Arcus aortae unter einigen in derbe Tumormassen verwandelten

Lymphdrüsen hindurch, lässt sich jedoch ohne Verwachsung und Lageveränderung in seinem ganzen Verlauf freilegen. Der rechte Vagus dagegen wird am Lungenhilus von derben Carcinommetastasen, die mit einer Bronchialdrüse zusammenhängen, umschlossen und lässt sich auf einer Strecke von 3—4 cm aus den derben Geschwulstmassen nicht herauspräpariren.

Der linke Nervus phrenicus zieht gleichfalls in der Höhe des Lungenhilus durch einen narbenähnlichen Strang derber pleuraler Geschwulstmassen hindurch, welche ihn auf einer 3 cm langen Strecke aus seiner Richtung nach rechts hinüber ziehen und mit ihm ziemlich fest verwachsen sind, obwohl der Nerv selbst sich aus ihnen heraus präparieren lässt. Der rechte Nervus phrenicus ist in seiner ganzen Länge unverändert.

An der Oberfläche der Leber finden sich sowohl im linken, als auch im rechten Lappen einige hanfkorn- bis kirschkerngrosse Metastasen. Im Uebrigen zeigt die Leber glatte Oberfläche mit Ausnahme einiger fibrösen Auflagerungen auf dem rechten Leberlappen. Auf dem Durchschnitt lässt sich die acinöse Zeichnung eben erkennen, weitere Metastasen finden sich im Inneren nicht.

An der Portio sieht man ein kleinerbsengrosses Knötchen von grauweisser Farbe und derber Beschaffenheit; ein gleiches Knötchen sitzt in der Mitte der vorderen Uteruswand dicht unter der Serosa. Im linken Uterushorn wölbt sich ein mit breitem Stiel aufsitzender kirschkerngrosser Tumor in die Uterushöhle vor, der jedoch eine mehr markige, weiche Beschaffenheit darbietet.

Im linken Ovarium findet sich in der äusseren Spitze ein ebenfalls klein erbsengrosser derber Tumor, während das rechte Ovarium zu einem Drittel von einer mehr als kirschkerngrossen Geschwulstmasse eingenommen ist.

Diagnose. Carcinoma scirrhosum mammae mit Metastasen in beiden Pleurablättern und den Lungen, mit Einbettung des rechten Vagus und linken Phrenicus in dieselben. Erguss in beide Pleurahöhlen. Weitere Metastasen in der

Leber, den Ovarien und im Uterus (?). Beginnende Granularatrophie der Nieren. Alte Endocarditis der Mitralis.

Histologisch untersucht wurden Stücke aus dem Mammatumor, der Pleura, Lunge, Leber, linken Ovarium, Portio und Fundus uteri. Einbettung in Paraffin, Färbung in Hämatoxylin-Eosin.

Die Schnitte aus dem Mammatumor bieten das Bild des tubulären scirrhösen Carcinoms. Man findet grosse kubische, teilweis auch cylindrische Zellen mit grossem Kern in dichten Haufen und kurzen Zügen angeordnet, eingelagert in ein stark entwickeltes Bindegewebe. An den Grenzen der krebsigen Zone bemerkt man starke kleinzellige Infiltration.

Die Metastasen in der Pleura stimmen im Grossen und Ganzen mit dem Mammacarcinom überein, die Form und Gruppirung der Zellen ist die gleiche, doch ist das Bindegewebe, in dem die Zellnester eingelagert sind, weniger entwickelt und compakt, sondern bietet ein mehr netzförmiges Maschenwerk.

Fast das gleiche Bild zeigen die Knötchen die in der Lunge liegen. Diese finden sich zum grossen Teil in der Pleura pulmonalis und direkt unter derselben, zum Teil auch inmitten des Lungengewebs. Man findet die Krebsnester verschiedentlich auch als Ausgüsse der Alveolen und in die Alveolenwände eingepflanzt.

Den pleuralen und Lungenmetastasen entspricht im Wesentlichen auch der Bau der Knoten, die sich in der Leber finden. Auch hier liegen die Carcinomnester, von tubulärem Bau, in einem Maschenwerk von ziemlich reichlichem Bindegewebe. An einigen Stellen ordnen sich die Zellen in ringförmigen Gruppen, die das Bild eines Drüsenschlauchs zu bieten scheinen, jedoch ist kein deutliches Lumen kenntlich; der weitaus grösste Teil ist jedoch immer noch wie in den bisher beschriebenen Metastasen in kurzen schmalen Zügen oder dichten Haufen angeordnet. Im Allgemeinen bildet eine kleinzellige Infiltration eine Grenze zwischen dem Carcinom und dem Lebergewebe, doch sind die Leberzellenbalken der

nächsten Umgebung zusammengedrängt, die Leberzellen atrophirt. An manchen Stellen aber durchbricht die carcinomatöse Wucherung die Grenzen des eigentlichen Knotens und dringt zwischen die Leberzellenbalken vor.

Ganz anders ist das Bild, das das im Fundus uteri gelegene Carcinom bietet. Der polypöse Tumor prominirt als ein etwas über kirschkerngrosser, mit breiter Basis aufsitzender Knoten über die Musculatur des Uterus, die mit scharfer, ununterbrochener Grenze unter dem Tumor fortzulaufen scheint. Die peripheren Teile des Polypen zeigen schon makroskopisch eine netzförmige Anordnung, die centralen Teile, von den peripheren durch hellere Färbung und ein zarteres mehr gleichmässiges Aussehen unterschieden, erscheinen als ein Knötchen von etwa 3 mm Durchmesser im Tumor eingeschlossen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass das beschriebene Netzwerk aus der Schleimhaut des Uterus hervorgeht; grosse ovale und rundliche Hohlräume sind ausgekleidet mit einem einschichtigen Epithel aus schmalen cylindrischen Zellen; die Hohlräume sind von einander getrennt durch ein Netzwerk aus Bindegewebe, dieses Netzwerk wird durch starke Balken eines sehr zellreichen Gewebes gebildet. Man bekommt also in diesen mehr peripheren Gebieten durchaus den Eindruck eines gewöhnlichen Fibroadenoms. Je mehr man aber gegen die centralen Partieen vorgeht, desto schmaler werden die Bindegewebsbalken, während die Hohlräume merklich kleiner, zahlreicher und unregelmässig ausgebuchtet werden. Die Hohlräume aber füllen sich mit dem Epithel das bald mehrschichtig wird, wobei jedoch noch ein Lumen kenntlich ist. An der Grenze des oben genannten centralen Knötchens tritt das Bindgewebe fast ganz zurück, Lumina sind kaum mehr kenntlich, die Zellen liegen wirr durcheinander. In dem Knötchen selbst verliert sich der drüsenähnliche Charakter vollständig; man findet die Zellen in dichten Haufen beieinander liegen, zwischen den Zellhaufen verlaufen nur ganz dünne, spärliche Streifen von Bindegewebe. Die Zellen selbst bewahren ihren Charakter als Cylinderzellen

noch, sind jedoch teilweise durch die gegenseitige dichte Aneinanderlagerung ausgezogen oder sonst deformiert.

Der Uebergang von adenomatösem zu carcinomatösem Gewebe ist ein ziemlich rascher, jedoch ohne eigentliche scharfe Grenzen. Es handelt sich also hier um ein Adenocarcinom, das aus einem Drüsenpolypen der Uterusschleimhaut hervorgegangen zu sein scheint.

Der Tumor des Ovariums entspricht dem Uteruscarcinom in der Form seiner Zellen; diese sind cylindrisch, in einer oder mehreren Schichten um ein deutliches Lumen angeordnet. Zum Teil gruppiren sie sich in Haufen und kurzen Zügen, ohne erkennbares Drüsenlumen, an solchen Stellen ist die Zellform nicht mehr cylindrisch, sondern mehr unregelmässig gestaltet unter dem Eindruck der gegenseitigen Anlagerung. Von den Zellen des Mammacarcinoms unterscheiden sich diese Zellen ferner dadurch, dass sie wesentlich kleiner sind als jene.

Der Tumor der Portio erweist sich als eine adenomatöse Wucherung, die nichts carcinomatöses erkennen lässt.

Vergleicht man nun im Ganzen die hier beschriebenen Carcinomknoten, so ist es fast ohne weiteres evident, dass man hier zweierlei Carcinome von verschiedener Structur und Zellformen vor sich hat. Das eine ist das Mammacarcinom, das die Form des gewöhnlichen Scirrhus hat, das andere ist das Carcinom im Fundus uteri, ein Adenocarcinom, aller Wahrscheinlichkeit nach entstanden auf dem Boden eines Drüsenpolypen.

Es unterliegt nun keinem Zweifel, dass die beiden Carcinome in keinem direkten Zusammenhang mit einander stehen, besonders, dass das kleinere und demnach wohl später entstandene Uteruscarcinom keine Metastase des Mammacarcinoms ist; dafür spricht schon der Umstand, dass der Uterus ein Organ ist, das zu primärer Carcinombildung in hohem Grade disponirt ist, also selten Metastasen beherbergt. Beweisend aber ist, dass die früher beschriebenen Grundforderungen Billroths erfüllt sind: es ist eine andere Structurform und Zellform deutlich nachzuweisen, die Zellen des Uteruscarcinoms

sind kleiner, als die des Mammacarcinoms, ihre Anordnung ist genau die des Adenocarcinoms. Ferner ist die zweite jener Forderungen erfüllt, das Uteruscarcinom lässt sich vom Epithel des Mutterbodens ableiten, man sieht deutlich den Uebergang vom normalen Epithel in die adenomatöse Wucherung und weiter zur carcinomatösen Degeneration.

Nicht so ganz einfach zu entscheiden ist die Frage nach dem Zusammenhang der Ovarialtumoren. Auch die Ovarien sind solche Organe, die zur Bildung primärer Carcinome neigen, doch lässt die ziemlich gleichmässige Erkrankung beider Ovarien den Gedanken, dass es sich um Metastasen handle, wahrscheinlicher erscheinen. Man wäre geneigt, sie als Metastasen des Mammacarcinoms zu betrachten, wenn sich sonst in der Bauchhöhle Metastasen, vielleicht in der Form miliarer Aussaat, fänden. Dies ist aber nicht der Fall. Viel näher liegt es, die Metastasen im Ovarium mit dem Uteruscarcinom in Zusammenhang zu bringen, der Weg des Transports ginge dann einfach durch die Lymphspalten der Ligamenta lata; allerdings zeigen die retroperitonealen Lymphdrüsen keine Metastasen. Andererseits sind die Tumoren der beiden Ovarien wesentlich grösser, als der des Uterus, doch lässt sich dies in Rücksicht auf ähnliche Fälle erklären. Ausschlaggebend ist jedoch der Umstand, dass die Structur und Zellformen denen des Uterustumors weit mehr entsprechen, ohne dass man etwa sagen könnte, sie bilden ein Mittelglied zwischen dem Mamma- und Uteruscarcinom.

Man ist also berechtigt, die Ovarialcarcinome als Metastasen des Uteruscarcinoms aufzufassen, womit also auch die dritte Bedingung Billroths erfüllt ist, nämlich die, dass jedes der beiden Primärcarcinome für sich charakteristische Metastasen bildet.

Somit stellt sich unser Fall dar als eine Combination von scirrhösem Mammacarcinom und Adenocarcinoma corporis uteri und reiht sich als ein weiteres Beispiel den aus der Litteratur angeführten Fällen

von multiplen primären Carcinomen an; am nächsten steht er dem von Nehrkorn beschriebenen.

Bei der fast unübersehbaren Litteratur, die über das Carcinom, seine Histologie, Verbreitung und Entstehung, erschienen ist, muss es schon als auffällig bezeichnet werden, wenn eine so geringe Zahl von primär multiplen Carcinomen in verschiedenen Organen beschrieben ist. Wenigstens findet sich in allen umfangreichen Litteraturverzeichnissen und Sammelwerken, auch dem von Behla, nicht mehr, als ich berichten konnte. Man muss also solche Fälle immer als Ausnahme von der Regel bezeichnen, dass Carcinome im Körper einen gewissen genetischen Zusammenhang haben.

Erklärbar ist ein solches multiples Vorkommen sehr leicht, wenn wir uns auf den Boden der Cohnheim'schen Theorie stellen: denn die Bildung überschüssigen Keimmaterials, das dann auf embryonaler Stufe eines günstigen Moments zur Entwicklung harrt, kann gut an einer Anzahl verschiedener Stellen im Körper entstehen, ebenso Absprengungen von Keimanlagen „Keimverirrungen". Es ist umgekehrt fast wunderbar, dass solche Fälle nicht noch viel häufiger zur Beobachtung gelangen.

Schwieriger ist schon die Erklärung, falls wir die Entstehung des Carcinoms auf einen Reiz zurückführen wollen, sei es im Sinne einer direkten Irritation des Epithels oder einer durch irritative Processe bedingten Keimabschnürung nach Ribbert; es müsste der Zufall an zwei getrennten Stellen solche geeignete, also nicht ganz gewöhnliche Reize einwirken lassen.

Bei der Annahme eines parasitären Ursprungs der Carcinome wäre auch die Wahrscheinlichkeit, dass die hypothetischen Erreger an zwei verschiedenen Stellen des Körpers zur Ansiedelung gelangen, eine sehr geringe, wenn man bedenkt, welcher Procentsatz von Menschen überhaupt an Carcinom erkrankt.

Es wird sich überhaupt über die Bedingungen, unter denen sich Carcinome multipel entwickeln können, nichts Bestimmtes sagen lassen, ehe die Frage der Carcinomätiologie allseitig geklärt ist.

Als wünschenswert aber wäre es zu bezeichnen, wenn in jedem Fall ausgedehnter Carcinose oder auffallender Lokalisationen in verschiedenen Organen, eine genaue Untersuchung des feineren Baues und der Structur der Tumoren ausgeführt würde, damit man über das Vorkommen multipler Carcinome vielleicht zu einem zahlenmässig vergleichbaren Material gelangen könnte.

Zum Schlusse bleibt mir die angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. v. Baumgarten, für Ueberlassung dieses Falles und seine gütige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen; auch Herrn Privatdoc. Dr. Dietrich danke ich herzlich für seine freundliche Hilfe.

Litteratur-Verzeichnis.

1. Bard. De la coëxistence de deux cancers primitifs chez le même sujet. Archiv général de Médecine. Mai 1892.
2. Beadles. Ueber das Vorkommen mehrerer maligner Neubildungen an demselben Individuum. Ref. Centralblatt über die Grenzgebiete der Medicin und Chirurgie. 1899. II. Band.
3. Beck. Zur Multiplicität der primären Carcinome. Prager med. Wochenschrift. 1883.
4. Behla, Rob. Die Carcinomlitteratur. Berlin 1901.
5. Billroth. Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 1889.
6. Bucher. Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Casuistik und Beurteilung der multiplen Carcinome.
   Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie Bd. XIV. 1893.
7. Chiari. Bericht der k. k. Krankenanstalt Rudolf-Stiftung in Wien 1881.
8. Cordes. Ein casuistischer Beitrag zur Multiplicität der primären Carcinome. Virchows Archiv. Bd. 145. 1896.
9. De Castro. Ueber secundäres Magencarcinom. Inaug. Dissert. Berlin 1890.
10. Dziewonski. Ueber multiples Auftreten des Krebses. Heilkunde. Wien 1900.
11. Hansemann. Die microscopische Diagnostik der bösartigen Geschwülste. 1890.
12. Hausmann. Ueber doppelseitige primäre Nebennierencarcinome. Berliner klinische Wochenschrift 1876. No. 45.
13. Israel-Abesser. Berliner klinische Wochenschrift. 1883.

14. Israel. Berliner klinische Wochenschrift 1890.
15. Kaufmann. Ueber Multiplicität des primären Carcinoms. Virchows Archiv. Band 75. 1879.
16. Kraus. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynaecologie. Bd. XIV. Heft 1.
17. Kretz. Wiener med. Wochenschrift 1893. No. 11.
18. Lannois und Courmont. Révue de médecine 1894.
19. Lamparter. Ueber Combination maligner Ovarialtumoren mit Magencarcinom. Inaug. Dissert. Tübingen 1900.
20. Lichtenstein. Ueber multiple primäre Carcinome. Inaug. Dissert. München 1889.
21. Michelsohn. Ueber Multiplicität primärer Carcinome. Inaug. Dissert. Berlin 1889.
22. Nehrkorn. Multiplicität primärer maligner Tumoren. Münch. mediz. Wochenschr. 1901, No. 15, pag. 581.
23. Notthaft. Ueber einen Fall multipler Primärkrebse des Dünndarms. Münchener medicinische Wochenschrift 1896.
24. Ravel. Sur les cancers primitifs multiples et sur un cas de leucocythémie et cancer de l'uterus. Thèse de Lyon 1894/95.
25. Ricaro. De la pluralité des neoplasmes chez un même sujet et dans une même famille. Paris 1885. Thèse No. 374.
26. Schimmelbusch. Ueber multiples Auftreten primärer Carcinome. Langenbecks Archiv Bd. 39. Heft 4.
27. Tixier. Berliner klinische Wochenschrift 1899.
28. Uhthoff. Metastat. Carcinome der Chorioidea. Festschrift an Virchow. Bd. II. 1891.
29. Virchow. Die krankhaften Geschwülste 1863—67.
30. Volkmann. Beiträge zur Chirurgie 1875.
31. Winiwarter. Beiträge zur Statistik der Carcinome. 1878.
32. Ziegler. Allgemeine pathologische Anatomie 1898.

Lebenslauf.

Ich, Gustav Eberhard Müller, evangelischer Confession, bin geboren am 21. Juli 1877 als Sohn des Fabrikanten Adolf Müller in Reutlingen. Meine Schulbildung erwarb ich mir in den Jahren 1883 bis 1895 im Gymnasium zu Reutlingen, wo ich im Juli 1895 das Zeugnis der Reife erhielt.

Vom Wintersemester 1895/96 an studierte ich Medicin auf der Universität Tübingen, wo ich im Sommersemester 1897 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Sommersemester 1899 war ich Assistent am pathologischen Institut bei Herrn Professor Dr. von Baumgarten, im Wintersemester 1899/1900 war ich in gleicher Stellung an der Medicinischen Klinik bei Herrn Professor Dr. v. Liebermeister. Im Sommersemester 1901 bestand ich das medicinische Staatsexamen.